



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5

C07H 17/00, 17/08 // A61K 31/71

A1

(11) 国際公開番号

WO 92/09614

(43) 国際公開日

1992年6月11日 (11. 06. 1992)

(21) 国際出願番号

PCT/JP91/01608

(22) 国際出願日

1991年11月22日 (22. 11. 91)

(30) 優先権データ

特願平 2/326529

1990年11月28日 (28. 11. 90)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

大正製薬株式会社

(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]

〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

櫻村政人 (KASHIMURA, Masato) [JP/JP]

〒330 埼玉県大宮市島町702番地の12

ライオンズガーデン東大宮宅番館802号室 Saitama, (JP)

朝賀俊文 (ASAKA, Toshifumi) [JP/JP]

〒365 埼玉県鴻巣市糠田2843番地2 Saitama, (JP)

森本繁夫 (MORIMOTO, Shigeo) [JP/JP]

〒342 埼玉県北葛飾郡吉川町大字平沼2050 Saitama, (JP)

畑山勝男 (HATAYAMA, Katsuo) [JP/JP]

〒330 埼玉県大宮市堀崎町1200番地の215

堀崎町団地35-3 Saitama, (JP)

(74) 代理人

弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo)

〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号

大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)

(81) 指定国

AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許),  
DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許),  
GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR,  
LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.

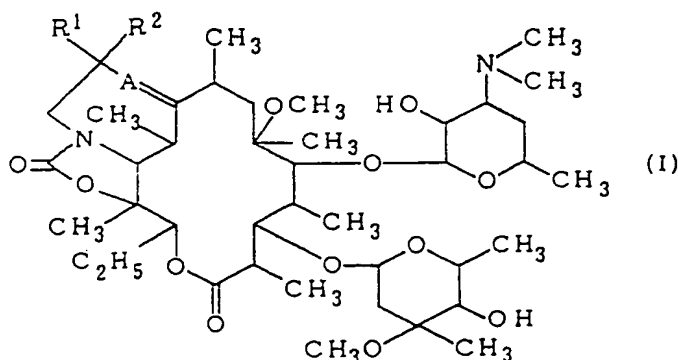
添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title : 6-O-METHYLERYTHROMYCIN A DERIVATIVE

(54) 発明の名称

6-O-メチルエリスロマイシンA誘導体



(I)

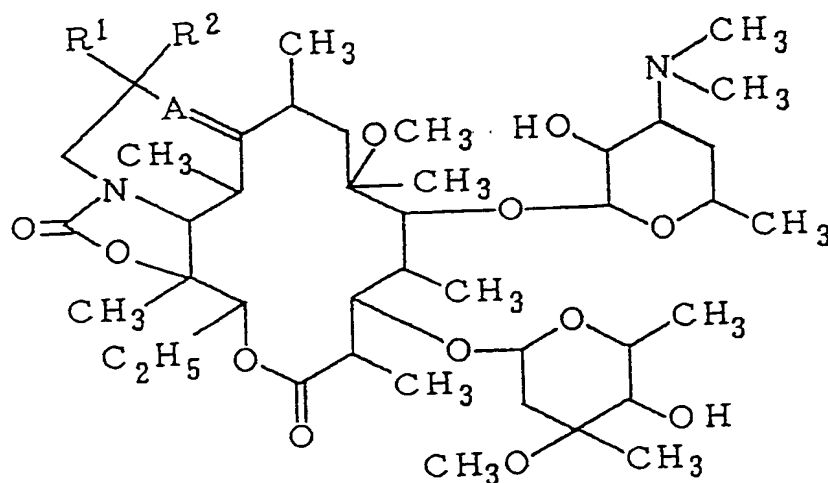
(57) Abstract

A 6-O-methylerythromycin A derivative represented by general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, having a potent antibacterial activity against gram-negative bacteria and a more potent activity against gram-positive bacteria than that of known compounds. In the said formula, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent each hydrogen or C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl, and A represents nitrogen or N → O.

(57) 要約

グラム陰性菌に対して抗菌活性が強く、かつグラム陽性菌に対しても従来知られている化合物より一層強い効力を有する新規エリスロマイシンA誘導体を提供することを目的とする。

本発明は、式



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子または炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 $A$ は窒素原子または $N \rightarrow O$ 基を示す。)で表される6-0-メチルエリスロマイシンA誘導体およびそれらの製薬学上許容し得る塩である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU <sup>+</sup>	ソヴィエト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャード
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トーゴ
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

<sup>+</sup>SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

## 明 細 書

## 6-0-メチルエリスロマイシンA誘導体

技術分野

本発明は細菌感染症の化学療法に使用するための抗生物質に関し、更に詳しくはグラム陰性菌に対しても高い抗菌活性を示すエリスロマイシンA誘導体、その製薬学上許容し得る塩およびこれらの製造中間体に関する。

背景技術

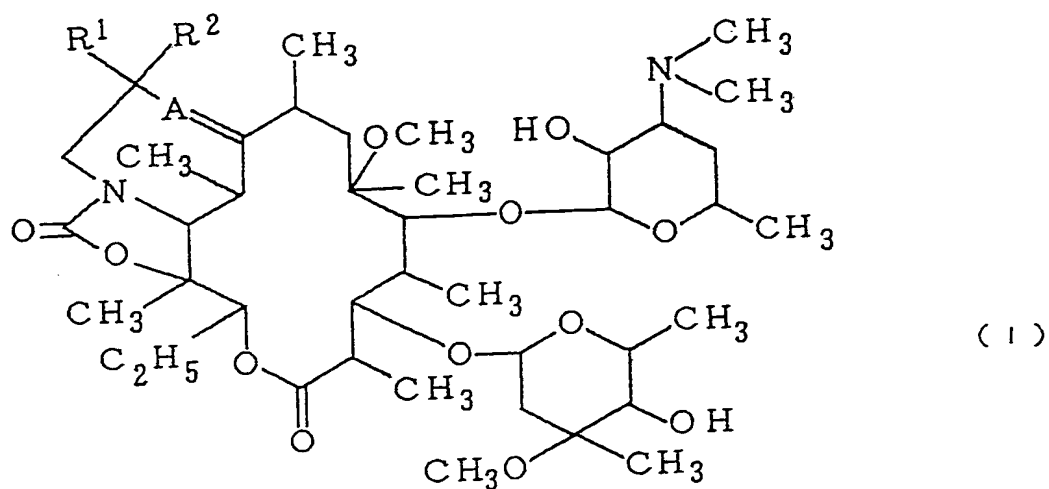
マクロライド系抗生物質エリスロマイシンAは多くのグラム陽性菌、マイコプラズマなどに対して望ましい抗菌活性を示し、臨床的に広く使用されている。しかし、エリスロマイシンAはグラム陰性菌に対しては抗菌活性が弱く、十分な治療効果が期待できなかった。

本発明の目的は、グラム陰性菌に対して抗菌活性が強く、かつグラム陽性菌に対しても従来知られている化合物より一層強い効力を有する新規エリスロマイシンA誘導体を提供することにある。

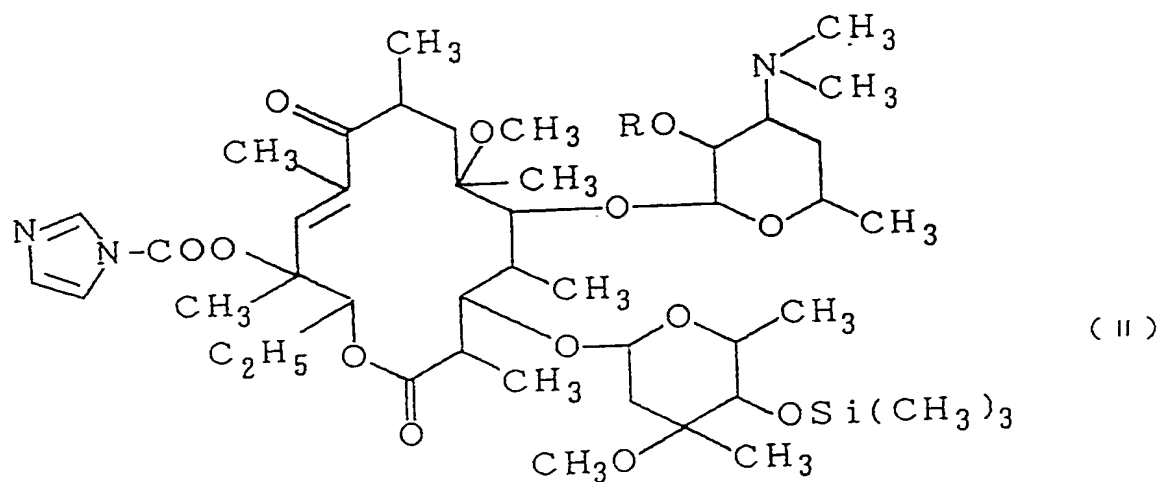
発明の開示

本発明者らは、6-0-メチルエリスロマイシンAにおいて、11,12位間を環状カルバメート体とし、さらにカルバメートの窒素原子と9位とをエチレン鎖あるいは置換エチレン鎖を介し、環状イミン体またはニトロン体とした新規な三環性の母核構造を有する化合物が、グラム陽性菌に対して強い抗菌力を示すだけでなく、グラム陰性菌に対しても、強い抗菌力を示すことを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記式(1)



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子または炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 $A$ は窒素原子または $N \rightarrow O$ 基を示す。)で表される6- $O$ -メチルエリスロマイシン $A$ 誘導体およびそれらの製薬学上許容し得る塩、ならびに式(Ⅰ)の化合物の製造中間体である、下記式(Ⅱ)



(式中、 $R$ はアセチル基またはトリメチルシリル基を示す。)で表される化合物である。

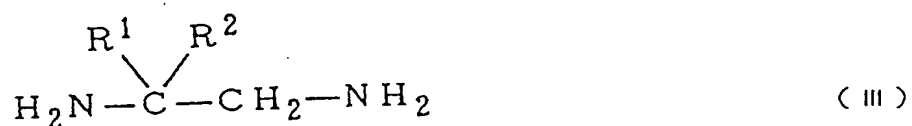
本発明において製薬学上許容し得る塩としては、例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸

塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクツビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトレンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、シスチン塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマー塩、カルボキシビニルポリマー塩などを挙げる事ができる。

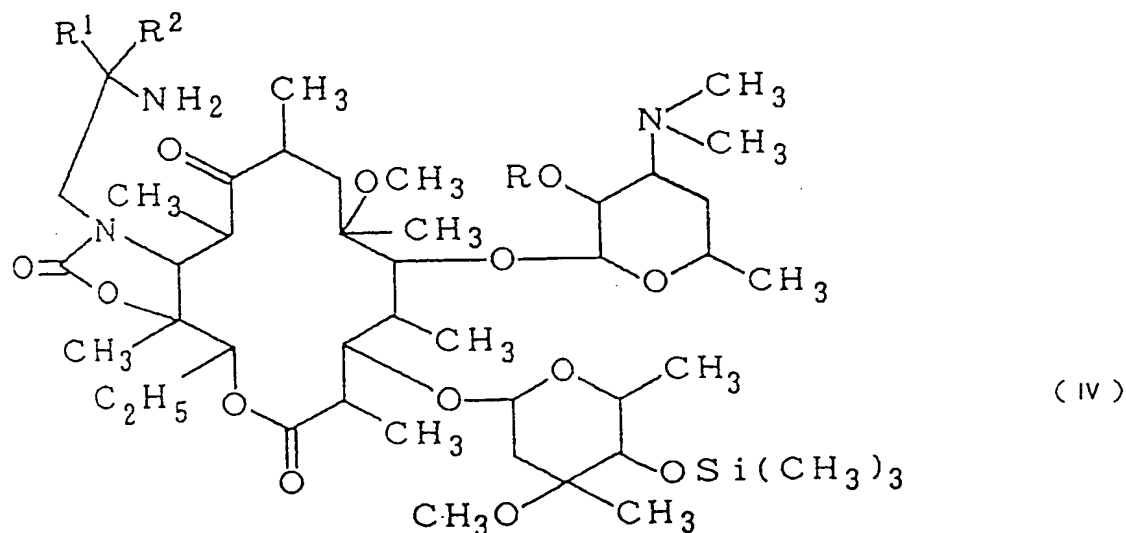
本発明の式(Ⅰ)の化合物は、例えば、式(Ⅱ)の化合物から以下のようにして製造することができる。

すなわち、

(Ⅰ) まず、式(Ⅱ)の化合物を適当な溶媒(例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランあるいはそれらの混合物など)中、下記式(Ⅲ)



(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は前記と同意義である。)で表わされるジアミンと反応させ、下記式(Ⅳ)



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義であり、 $R$ はトリメチルシリル基またはアセチル基である。)で表わされる化合物とすることができる。

(2) 次に、式(IV)の化合物のトリメチルシリル基をテトラノルマルブチルアミンモニウムフロリドもしくは適当な酸(例えば、ギ酸、酢酸など)で処理することにより除去し、また式(IV)の化合物において $R$ がアセチル基の化合物の場合にはアセチル基をメタノール中加熱処理することにより除去した後、エタノール中、少過剰の酢酸と煮沸することにより、式(1)において $A$ が窒素原子である本発明の化合物を得ることができる。

脱トリメチルシリル化に酸を用いた場合は、脱トリメチルシリル化と同時に9位への環化反応が進行し、式(1)において $A$ が窒素原子である本発明の化合物を得ることができる場合がある。

(3) 式(1)において $A$ が $N \rightarrow O$ 基である化合物は、式(1)において $A$ が窒素原子である化合物をメタクロロ過安息香酸により酸化後、トリフェニルホスフィンを用いて酸化された3'位のジメチルアミノ基を再生することにより得ることができる。

ところで、出発物質である式(II)の化合物は新規な化合物であり、6-0-メチルエリスロマイシンAから以下のような方法で製造することができる。

(1) 式(II)において $R$ がトリメチルシリル基である化合物の場合

まず、6-0-メチルエリスロマイシンAをトリメチルシリル化剤[例えば、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン、トリメチルクロルシラン、ビス(トリメチルシリル)アセタミドなど]と反応させて、2',4'-0-ビス(トリメチルシリル)6-0-メチルエリスロマイシンAとし、次いで適当な溶媒(例えば、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、 $N$ -メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはそれらの混合溶媒など)中、室温で過剰の $N,N'$ -カルボニルジイミダゾール及び適当な塩基(例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなど)と反応させることにより得ることができる。

(2) 式(II)において $R$ がアセチル基である化合物の場合

まず、6-0-メチルエリスロマイシンAを炭酸エチレンおよび炭酸カリウムと反応させることにより10,11-アンヒドロ6-0-メチルエリスロマイシ

ンAとした後、無水酢酸および炭酸カリウムと反応させて2'-O-アセチル化し、続いて塩化メチレン中、少過剰のピリジン及びトリメチルクロロシランと反応させることにより、2'-O-アセチル-10,11-アンヒドロ-4"-O-トリメチルシリル-6-O-メチルエリスロマイシンAを得ることができる。これを適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはそれらの混合溶媒など）中、室温でN,N'-カルボニルジイミダゾール及び適当な塩基（例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムビス-トリメチルシリルアミドなど）と反応させることにより式(II)においてRがアセチル基である化合物を得ることができる。

本発明の式(1)の化合物は、錠剤、カプセル剤、粉剤、トローチ剤、軟膏、懸濁液、溶液などの剤形に調製し、経口的または非経口的に投与することができる。上記各製剤は、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖など）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）などを用いて常法（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）により製造することができる。式(1)の化合物の投与量は、患者の症状、年齢、体重などによって異なるが、通常、成人に対して50～2,000mgを1日1～4回に分けて投与する。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

#### 実施例1

11-アミノ-9-N,11-N-サイクリック エチレン-9-デオキソ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシンA 9-イミン 11-N,12-O-サイクリック カルバメートの製造

(1) 6-O-メチルエリスロマイシンA 20.0g (26.7ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド200mlに溶解し、塩化アンモニウム1.43g (26.7ミリモル)を加え、室温にて1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラン14.1ml (66.8ミリモル)を滴下し、そのまま3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去後、アセトニトリルから結晶化を行い22.4gの2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)-6-O-メチルエリスロマイシンAを得た。

m. p. 106~108℃および177~180℃

(2) 上記(1)で得た化合物20.3g(22.8ミリモル)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール18.5g(114.1ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン(3/1)の混合溶媒200mlに溶解し、水冷下60%水素化ナトリウム3.0g(75.0ミリモル)を加え、そのまま15分間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去後、アセトニトリルから結晶化を行い21.8gの10,11-アンヒドロ-12-O-イミダゾリルカルボニル-2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)-6-O-メチルエリスロマイシンAを得た。

m. p. 155~158℃

Mass (FAB) m/z; 968 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

0.04 (9H, TMS), 0.17 (9H, TMS),

2.21 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.26 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.31 (3"-OCH<sub>3</sub>), 6.79 (1H, 11),

7.06, 7.37, 8.08 (3H, イミダゾール)

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

0.9 (TMS), 1.0 (TMS), 40.8 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

49.8 (3"-OCH<sub>3</sub>), 51.0 (6-OCH<sub>3</sub>),

117.2, 130.9, 137.0 (イミダゾール), 138.5 (11),

145.9 (12-O-CO-)

(3) 上記(2)で得た化合物20.1g(20.8ミリモル)をアセトニトリル/テトラヒドロフラン(4/1)の混合溶媒200mlに溶解し、エチレンジアミン13.9ml(207.9ミリモル)を加え、50℃で2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およ



び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、22.0 gの白色泡状物質を得た。さらにこのものをテトラヒドロフラン200 mlに溶解し、テトラノルマルブチルアンモニウムフロリド7.3 g (27.9 ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液および水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し11-(2-アミノ)エチルアミノ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシンA 11-N, 12-O-サイクリック カルバメート19.1 gを白色泡状物質として得た。

(4) 上記(3)で得た化合物17.0 g (20.9 ミリモル)をエタノール170 mlに溶解し、酢酸1.8 ml (31.4 ミリモル)を加え、3.5時間加熱還流を行った。反応後、減圧下溶媒を留去し、残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液および水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下クロロホルムを留去後、残渣を酢酸エチル-ジクロロメタンの混合溶媒を用いて結晶化し、13.5 gの標記化合物を白色結晶として得た。

m. p. 253 ~ 255 °C

Mass (FAB) m/z; 798 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

2.29 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.09 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.33 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

40.4 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 42.5 (NCH<sub>2</sub>),

49.5 (NCH<sub>2</sub>, 3"-OCH<sub>3</sub>), 50.1 (6-OCH<sub>3</sub>),

156.3 (NCOO), 182.8 (9)

## 実施例2

11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリック(1-メチル)エチレン-9-デオキシ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシンA 9-イミン 11-N, 12-O-サイクリック カルバメートの製造

(1) 6-0-メチルエリスロマイシンA 50 g (67ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド600 ml に溶解し、炭酸エチレン100 g (1.1モル) および炭酸カリウム100 g (0.72モル) を加え、90℃で21時間攪拌した。反応後、反応液に水6,000 ml を注ぎ込み、析出物を濾取した。次いで析出物を酢酸エチル1,000 ml に溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去後、アセトンから結晶化を行い21.7 g の10,11-アンヒドロ-6-0-メチルエリスロマイシンAを得た。

m. p. 256 ~ 258 °C

Mass (SIMS) m/z; 730 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

2.00 (3H, 10-CH<sub>3</sub>), 2.27 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

3.24 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.31 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

20.8 (6-CH<sub>3</sub>), 40.2 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

49.4 (3"-OCH<sub>3</sub>), 50.7 (6-OCH<sub>3</sub>), 78.4 (6),

138.7 (11), 142.5 (10), 175.1 (1),

207.3 (9)

(2) 上記で得た化合物25 g (34.3ミリモル) をアセトン/ジクロロメタン(3/1)の混合溶媒290 ml に溶解し、炭酸カリウム14.2 g (102.7ミリモル) と無水酢酸6.48 ml (38.6ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過し、不溶物をアセトンで洗浄した。濾液と洗液を合わせ減圧下濃縮後、得られた残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、2'-0-アセチル-10,11-アンヒドロ-6-0-メチルエリスロマイシンAを白色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

2.05 (3H, 2'-OCOCH<sub>3</sub>),

2.30 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.15 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.35 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>), 6.53 (1H, 11)

得られた白色泡状物質をジクロロメタン 200 ml に溶解し、ピリジン 7.37 ml (91.1 ミリモル) およびトリメチルクロロシラン 8.7 ml (68.5 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、十分に振盪後水層と有機層を分離した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で十分に洗浄後、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアセトニトリルから結晶化し 20.4 g の 2'-O-アセチル-10,11-アンヒドロ-4"-O-トリメチルシリル-6-O-メチルエリスロマイシン A を白色結晶として得た。さらに結晶化の濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン: n-ヘキサン: トリエチルアミン = 3:10:0.2) により精製し、上記化合物を更に 4.7 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.15 (9H, 4"-OTMS),

2.34 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.15 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.33 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>), 6.52 (1H, 1:1)

(3) 上記(2)で得た化合物 20.4 g (24.2 ミリモル) を N,N-ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン (10/1) の混合溶媒 220 ml に溶解し、室温で N,N'-カルボニルジイミダゾール 19.6 g (120.9 ミリモル) および 60% 水素化ナトリウム 1.16 g (29.0 ミリモル) を加え、そのまま 10 分間攪拌を続けた。反応液に 2 規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、22.2 g の 2'-O-アセチル-10,11-アンヒドロ-12-O-イミダゾリルカルボニル-4"-O-トリメチルシリル-6-O-メチルエリスロマイシン A を白色泡状物質として得た。

Mass (FAB) m/z; 938 [MH]<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0.17 (9H, 4"-OTMS),

2.29 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.12 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.32 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>), 6.65 (1H, 1:1).

7. 06, 7. 36, 8. 08 (3H, イミダゾール)

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

0. 9 (4" -OTMS), 40. 6 [3' -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

49. 7 (3" -OCH<sub>3</sub>), 50. 7 (6-OCH<sub>3</sub>),

145. 8 (12-OCO), 170. 0 (2' -OCOCH<sub>3</sub>)

(4) 上記(3)で得た化合物1.0g (1.1ミリモル)をアセトニトリル10mlに溶解し、1,2-ジアミノプロパン0.91ml (10.7ミリモル)を加え、50℃で3.5時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去し、残渣に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色泡状物質を得た。このものは続いて10mlのメタノールに溶解し、3時間加熱還流を行った。減圧下メタノールを留去し、得られた残渣にエタノール10mlと99%ギ酸0.08ml (2.1ミリモル)を加え、3時間加熱還流を行った。減圧下エタノールを留去し、得られた残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)により精製し、0.28gの標記化合物を得た。

m. p. 251~254℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンより結晶化)

Mass (FAB) m/z; 812 [MH]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2. 30 [6H, 3' -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3. 08 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3. 33 (3H, 3" -OCH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

22. 9 [9-NCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N],

40. 3 [3' -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

48. 3 [9-NCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N],

49. 5 (3" -OCH<sub>3</sub>), 49. 9 (6-OCH<sub>3</sub>),

53. 4 [9-NCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N], 178. 8 (9)

## 実施例 3

11-アミノ-9-N,11-N-サイクリック (1-メチル) エチレン-9-デオキシ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシン A 9-イミン  
11-N,12-O-サイクリック カルバメートの製造 [実施例 2 (4) で得られた化合物のサイクリック エチレン部分に関する一方のエピマーの製造]

(1) 実施例 1 の (2) で得た化合物 3.0 g (3.1 ミリモル) をアセトニトリル/テトラヒドロフラン (3/1) 40 ml に溶解し、1,2-ジアミノプロパン 2.64 ml (31.0 ミリモル) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去し、残渣に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色泡状物質を得た。このものは続いて30 ml のテトラヒドロフランに溶解し、テトラノルマルブチルアンモニウムフルオリド 1.22 g (4.6 ミリモル) を加え、1時間室温で攪拌した。先と同様の処理を行った後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 20: 1: 0.1) により精製し、実施例 2 の (4) で得られた化合物 1.1 g と 11-(2-アミノプロピル) アミノ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシン A 11-N,12-O-サイクリック カルバメート 1.3 g を白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2.30 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.04 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.33 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>)

(2) 上記 (1) で得た化合物 1.1 g (1.3 ミリモル) をエタノール 10 ml に溶解し、酢酸 0.11 ml (1.9 ミリモル) を加え、27時間加熱還流を行った。反応後、減圧下溶媒を留去後、残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 20: 1: 0.1) により精製し、0.68 g の標記化合物を得た。

m.p. 246~249℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンより結晶化)

Mass (FAB) m/z; 812 [MH]<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2. 28 [6H,  $3' - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3. 06 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3. 33 (3H,  $3'' - \text{OCH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

40. 3 [ $3' - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ],

48. 2 [ $9 - \text{NCH}(\text{CH}_3) \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ], 49. 5 ( $3'' - \text{OCH}_3$ ),

50. 2 (6-OCH<sub>3</sub>), 55. 1 [ $9 - \text{N} \underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3) \text{CH}_2\text{N}$ ],

177. 6 (9)

#### 実施例 4

11-アミノ-9-N,11-N-サイクリック (1,1-ジメチル) エチレン-9-デオキソ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシン A 9-イミン 11-N,12-O-サイクリック カルバメートの製造

(1) 実施例 2 の (3) で得た化合物 2 g (2.2 ミリモル) をアセトニトリル 20 ml に溶解し、1,2-ジアミノ-2-メチルプロパン 2.24 ml (21.4 ミリモル) を加え、50℃で 6 時間攪拌し、さらに室温にて 15 時間攪拌を続けた。反応後、減圧下溶媒を留去し、残渣に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色泡状物質を得た。このものは続いて 20 ml のメタノールに溶解し、4 時間加熱還流を行った。反応液に 99% ギ酸 0.2 ml (5.3 ミリモル) を加え、さらに 2 時間加熱還流を行った。減圧下メタノールを留去し、得られた残渣に 2 規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルとジクロロメタンの混合溶媒から結晶化し、1.13 g の 11-(2-アミノ-2-メチル) プロピルアミノ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシン A 11-N,12-O-サイクリック カルバメート体を得た。

Mass (FAB)  $m/z$ ; 844 [MH]<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

2. 28 [6H,  $3' - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3. 03 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3. 32 (3H, 3' - OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C - NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

40. 3 [3' - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 49. 5 (3' - OCH<sub>3</sub>),

51. 1 (6 - OCH<sub>3</sub>), 52. 0 [9 - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]

(2) 上記(1)で得た化合物 1.0 g (1.0 ミリモル) をエタノール 10 ml に溶解し、酢酸 0.14 ml (2.4 ミリモル) を加え、40 時間加熱還流を行った。減圧下エタノールを留去後、残渣に 2 規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色泡状物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1) により精製し、0.59 g の 11 - アミノ - 9 - N, 11 - N - サイクリック (1,1 - ジメチル) エチレン - 9 - デオキソ - 11 - デオキシ - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - イミン 11 - N, 12 - O - サイクリックカルバメートを得た。

m. p. 151 ~ 154 °C (アセトニトリルより結晶化)

Mass (FAB) m/z; 826 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

2. 29 [6H, 3' - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3. 09 (3H, 6 - OCH<sub>3</sub>),

3. 33 (3H, 3' - OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C - NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm);

40. 3 [3' - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 49. 5 (3' - OCH<sub>3</sub>),

50. 1 (6 - OCH<sub>3</sub>), 58. 7 [9 - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>],

175. 6 (9)

#### 実施例 5

11 - アミノ - 9 - N, 11 - N - サイクリック エチレン - 9 - デオキソ - 11 - デオキシ - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - イミン 11 - N, 12 - O - サイクリックカルバメート 9 - N - オキシドの製造

(1) 実施例 1 の (4) で得た化合物 1.0 g (1.3 ミリモル) をクロロホルム 10 ml に溶解し、メタクロロ過安息香酸 86.3 mg (5.0 ミリモル) を加え

室温で1時間攪拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、1.06gの11-アミノ-9-N,11-N-サイクリックエチレン-9-デオキソ-11-デオキシ-6-O-メチルエリスロマイシンA 9-イミン 11-N,12-O-サイクリックカルバメート 9,3'-ビス-N-オキシドを白色泡状物質として得た。

Mass (FAB)  $m/z$ ; 830 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm);

3.19 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.22, 3.27 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

3.36 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm);

49.6 (3"-OCH<sub>3</sub>), 51.2 (6-OCH<sub>3</sub>),

52.1, 59.0 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

(2) 上記(1)で得た化合物0.8g (0.97ミリモル)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリフェニルホスフィン1.01g (3.9ミリモル)を加え、4時間加熱還流を行った。減圧下溶媒を留去し、残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液と水を注ぎ、酢酸エチルで抽出を行った。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンの混合溶媒から結晶化を行い0.52gの標記化合物を白色結晶として得た。

m.p. 255~258°C

Mass (FAB)  $m/z$ ; 814 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm);

2.29 [6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.20 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>),

3.33 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm);

40.3 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 49.5 (3"-OCH<sub>3</sub>),

51.2 (6-OCH<sub>3</sub>), 57.9 (9)



## 試験例〔抗菌活性試験〕

感受性ディスク用培地（栄研化学製）を用い、本発明化合物の各試験菌に対する抗菌力を日本化学療法学会MIC測定法に準じて測定した。

比較薬剤としてエリスロマイシンA及び6-O-メチルエリスロマイシンAを用いた。その結果をMIC値（微生物生育最小阻止濃度mg/ml）で表し第1表に示した。

第 1 表

菌名	試料	A	B	C
B. subtilis ATCC6633		0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
S. aureus 209P-JC		0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
S. aureus Smith4		0.1	0.1	0.1
S. aureus BB		0.2	0.1	$\leq 0.05$
S. epidermidis sp-a1-1		0.2	0.1	$\leq 0.05$
E. faecalis CSJ1212		0.78	0.78	0.39
E. coli NIHJ JC-2		100	50	12.5
E. coli CSJ1922		100	50	12.5
E. coli K-12		12.5	12.5	3.13
K. pneumoniae IF03317		25	25	6.25

注）表中の菌のうち、上の6種はグラム陽性菌、下の4種はグラム陰性菌である。また、試料A～Cは次の化合物を表わす。

試料A：エリスロマイシンA

試料B：6-O-メチルエリスロマイシンA

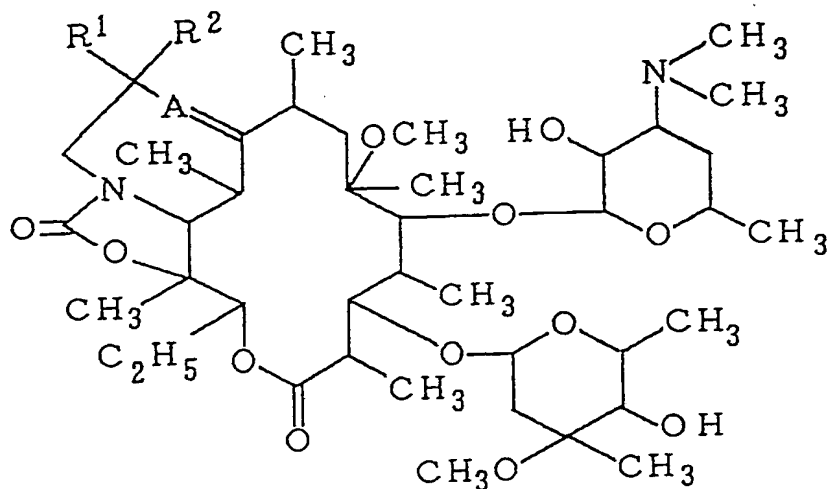
試料C：実施例4（2）で製造の化合物

## 産業上の利用可能性

本発明の式（I）化合物は、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対しても強い抗菌活性を有するので、抗菌剤として有用である。また、式（II）の化合物は式（I）の化合物の中間体として有用である。

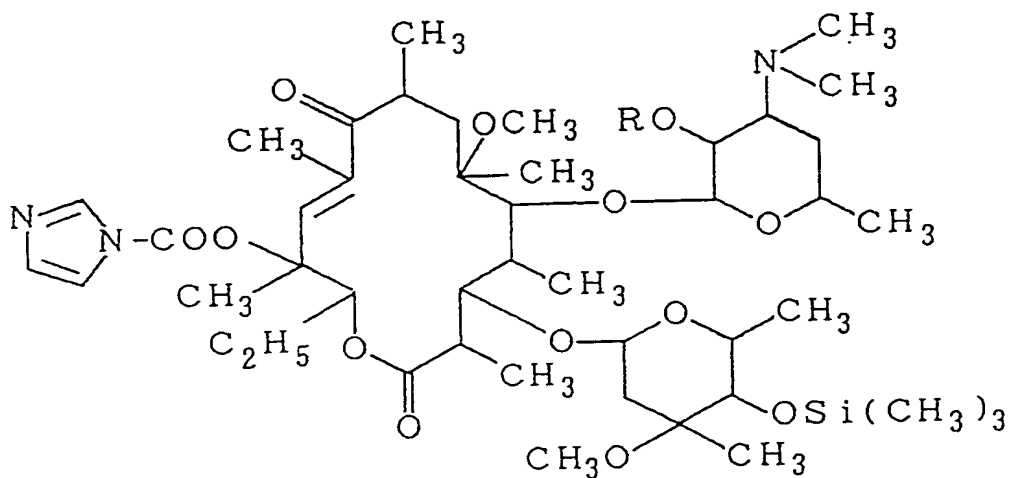
請求の範囲

## (1) 式



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子または炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 $A$ は窒素原子または $N \rightarrow O$ 基を示す。)で表される6- $O$ -メチルエリスロマイシンA誘導体およびそれらの製薬学上許容し得る塩。

## (2) 式



(式中、 $R$ はアセチル基またはトリメチルシリル基を示す。)で表される化合物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01608

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl <sup>5</sup> C07H17/00, 17/08//A61K31/71																	
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 20%; border: none;">Classification System</td> <td style="border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; padding-top: 10px;">IPC</td> <td style="border: none; text-align: center; padding-top: 10px;">C07H17/00-17/08, A61K31/70, 31/71</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 10px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	C07H17/00-17/08, A61K31/70, 31/71											
Classification System	Classification Symbols																
IPC	C07H17/00-17/08, A61K31/70, 31/71																
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: x-small;">Category <sup>*</sup></th> <th style="width: 70%; font-size: x-small;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 20%; font-size: x-small;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>JP, A, 51-128991 (Dr. Karl Thomae GmbH.), November 10, 1976 (10. 11. 76) &amp; DE, A, 2515075 &amp; DE, A, 2606030 &amp; US, A, 4048306 &amp; GB, A, 1520963 &amp; FR, A, 2306703</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>EP, A2, 184921 (Beecham Group PLC), June 18, 1986 (18. 06. 86) &amp; JP, A, 61-140598 &amp; US, A, 4743593</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>JP, A, 02-76893 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), March 16, 1990 (16. 03. 90), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>Journal of Organic Chemistry, Vol. 53, No. 10, Pages 2340 to 2345, (1988), W.R. Baker et al. "Modification of macrolide antibiotics"</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">2</td> </tr> </tbody> </table>			Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	A	JP, A, 51-128991 (Dr. Karl Thomae GmbH.), November 10, 1976 (10. 11. 76) & DE, A, 2515075 & DE, A, 2606030 & US, A, 4048306 & GB, A, 1520963 & FR, A, 2306703	1	A	EP, A2, 184921 (Beecham Group PLC), June 18, 1986 (18. 06. 86) & JP, A, 61-140598 & US, A, 4743593	1	A	JP, A, 02-76893 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), March 16, 1990 (16. 03. 90), (Family: none)	1	A	Journal of Organic Chemistry, Vol. 53, No. 10, Pages 2340 to 2345, (1988), W.R. Baker et al. "Modification of macrolide antibiotics"	2
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>															
A	JP, A, 51-128991 (Dr. Karl Thomae GmbH.), November 10, 1976 (10. 11. 76) & DE, A, 2515075 & DE, A, 2606030 & US, A, 4048306 & GB, A, 1520963 & FR, A, 2306703	1															
A	EP, A2, 184921 (Beecham Group PLC), June 18, 1986 (18. 06. 86) & JP, A, 61-140598 & US, A, 4743593	1															
A	JP, A, 02-76893 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), March 16, 1990 (16. 03. 90), (Family: none)	1															
A	Journal of Organic Chemistry, Vol. 53, No. 10, Pages 2340 to 2345, (1988), W.R. Baker et al. "Modification of macrolide antibiotics"	2															
<div style="font-size: x-small;"> <sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup>            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed            "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step            "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </div>																	
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Date of the Actual Completion of the International Search  January 28, 1992 (28. 01. 92)</td> <td style="width: 50%; border: none;">Date of Mailing of this International Search Report  February 18, 1992 (18. 02. 92)</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">International Searching Authority  Japanese Patent Office</td> <td style="width: 50%; border: none;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search  January 28, 1992 (28. 01. 92)	Date of Mailing of this International Search Report  February 18, 1992 (18. 02. 92)	International Searching Authority  Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search  January 28, 1992 (28. 01. 92)	Date of Mailing of this International Search Report  February 18, 1992 (18. 02. 92)																
International Searching Authority  Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer																

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>3</sup> C07H17/00, 17/08//A61K31/71		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07H17/00-17/08, A61K31/70, 31/71	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A. 51-128991 (ドクトル カール トーメー ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフ ツング), 10. 11月. 1976 (10. 11. 76) & DE, A. 2515075 & DE, A. 2606030 & US, A. 4048306 & GB, A. 1520963 & FR, A. 2306703	1
A	EP, A2, 184921 (Beecham Group PLC), 18. 6月. 1986 (18. 06. 86) & JP, A. 61-140598 & US, A. 4743593	1
A	JP, A. 02-76893 (大正製薬株式会社), 16. 3月. 1990 (16. 03. 90), (ファミリーなし)	1
A	Journal of Organic Chemistry, 53巻10号,	2
<p># 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 証 証		
国際調査を完了した日 28. 01. 92	国際調査報告の発送日 18.02.92	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 横 尾 俊 一	4C 7.8.2.2

## 第2ページから続く情報

## ( III欄の続き )

2340-45頁, (1988年), W.R. Baker et al.  
"Modification of macrolide antibiotics"

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

**This Page Blank (uspto)**